

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



REGENERAÇÃO TECIDULAR GUIADA

– uma revisão da literatura

CAROLINA BAPTISTA GONÇALVES

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2015

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



REGENERAÇÃO TECIDULAR GUIADA

– uma revisão da literatura

CAROLINA BAPTISTA GONÇALVES

DISSERTAÇÃO ORIENTADA POR
DOUTORA SUSANA CANTO DE NORONHA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2015

"A MELHOR MANEIRA DE PREVER O FUTURO É CRIÁ-LO."

Dr. Forrest C. Shaklee

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha orientadora, Doutora Susana Canto de Noronha, por toda a disponibilidade e prontidão com que me ajudou, mesmo em momentos de maior adversidade, sempre com palavras de motivação e com a exigência que é necessária à execução deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e motivaram, mesmo quando tive dúvidas; por me terem proporcionado todas as condições para passar por este curso sabendo que aproveitei da melhor forma e que acumulei o máximo de conhecimentos possível; a eles, para quem as palavras de agradecimento nunca serão suficientes.

Aos meus irmãos, por me darem motivos para chegar a casa e me esquecer das preocupações, por me permitirem deixar o trabalho no “trabalho” e por me animarem quando preciso.

Aos meus amigos de sempre, que nunca rejeitaram um telefonema quando queria conversar, pelas horas de estudo partilhadas, pelos muitos momentos de convívio que me proporcionaram ao longo destes 5 anos, e por me lembrarem que a vida não é só trabalho.

À Carlota, à Francisca e à Rita, por aprenderem comigo o que é o espírito universitário, e por fazerem destes 5 anos dos melhores que hei-de ter.

À Rita, minha dupla de trabalho, que me fez querer mais, lutar mais, aprender mais e ser mais.

À Faculdade de Medicina Dentária de Lisboa, por me ensinar que existem adversidades inesperadas e por me fazer aprender a ultrapassá-las, dando-me não só conhecimentos técnicos mas também humanos, que irão acompanhar-me para o resto da vida.

RESUMO

A Doença Periodontal é, nos dias de hoje, uma das condições patológicas mais prevalentes, afetando cerca de 50% da população mundial. Tendo como fator etiológico primário a acumulação de placa bacteriana, mas também associada a outros fatores de risco como diabetes e consumo de tabaco, se não for travada pode evoluir para uma destruição dos tecidos de suporte do dente – gengiva, osso alveolar e ligamento periodontal.

Quando esta destruição se verifica, ocorrem alterações a nível de saúde oral, qualidade de vida, fala, nutrição, confiança, bem-estar e estética. Por este motivo, iniciaram-se investigações para o desenvolvimento de técnicas que permitissem, não só restabelecer a saúde oral destes pacientes, como os tecidos perdidos.

Com o objetivo de descobrir quais os tecidos periodontais com capacidade regeneradora, verificou-se que apenas as células pluripotenciais do ligamento periodontal possuíam a capacidade de regenerar a totalidade de tecidos do aparelho de suporte dentário. Nasceu assim o princípio da Regeneração Tecidular Guiada.

Este princípio compreende a noção de que, através da separação física dos tecidos sem capacidade regeneradora, do defeito a regenerar, as células do ligamento periodontal podem promover uma regeneração, em detrimento de uma mera reparação.

Assim, a Regeneração Tecidular Guiada é, hoje em dia, amplamente utilizada e previsível no que diz respeito à regeneração de defeitos decorrentes da doença periodontal tendo ainda, no entanto, algumas limitações.

ABSTRACT

On current days, Periodontal Disease is one of the most prevalent pathologic conditions, affecting around 50% of the world population. Being the accumulation of bacterial plaque the primary etiologic factor for the development of this condition, with added risk factors such as diabetes and smoking, it can evolve to a tooth supporting tissues – gingiva, alveolar bone and periodontal ligament – destruction, if not caught on time.

When this destruction happens, oral health problems affecting life quality, speaking, nutrition, confidence, welfare and esthetics can occur. For this reason, investigations started to develop techniques that allowed for re-establishing this patients' oral health and lost tissues.

With this in mind, it was found that only the pluripotential periodontal ligament cells had the capacity to regenerate all of the tooth surrounding tissues – this way, Guided Tissue Regeneration was born.

This technique is based on the principle that, through physical separation of the defect from the tissues with no regenerative capacity, periodontal ligament cells are able to promote tissue regeneration instead of merely tissue repair.

Nowadays, Guided Tissue Regeneration is largely used and predictable when it comes to regenerating of periodontal disease arising defects, having, still, its' limitations.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CCT	<i>Controlled clinical trial</i>
CHX	Clorohexidina
EMD	<i>Enamel matrix derivative</i>
ePTFE	Politetrafluoroetileno expandido
IL	Interleucina
IG	Índice gengival
IgG	Imunoglobulina G
IPH	Índice percentual de hemorragia
IPP	Índice percentual de placa
JAC	Junção amelo-cementária
LP	Ligamento periodontal
NIC	Nível de inserção clínica
OFD	<i>Open flap debridement</i>
PB	Placa bacteriana
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PCL	Policaprolactona
PDME	Proteínas derivadas da matriz de esmalte
PGA	Ácido poliglicólico
PGE	Prostaglandina E
PLA	Ácido poliláctico
PS	Profundidade de sondagem
RCT	<i>Randomized clinical trial</i>
RG	Recessão gengival
RTG	Regeneração tecidual guiada
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
TNF	Factor de necrose tumoral
TPS	Terapia periodontal de suporte
US	Ultrassons

ÍNDICE

Agradecimentos	III
Resumo	IV
Abstract	V
Lista de abreviaturas e acrónimos	VI
Introdução	I
Materiais e Métodos	5
Estratégias de pesquisa	5
Critérios de inclusão e exclusão	5
Terapias candidatas para tratamento de defeitos periodontais	6
A Regeneração Tecidual Guiada	9
Membranas – uma perspectiva histórica	10
Membranas reabsorvíveis vs não-reabsorvíveis	12
Indicações da RTG	14
Recessão gengival vestibular	14
Defeitos intraósseos	16
O que influencia os resultados?	17
Fatores relacionados com o paciente	17
Fatores relacionados com o tipo de defeito	18
Fatores relacionados com o procedimento cirúrgico	19
Resultados	21
Discussão	26
Conclusão	30
Bibliografia	IX
Anexos	XIII

INTRODUÇÃO

Periodontite é uma doença inflamatória que afeta mais de 50% da população mundial adulta, tendo um impacto negativo a nível da saúde oral, qualidade de vida, fala, nutrição, confiança e bem-estar. O desenvolvimento da periodontite é parcialmente regulado por predisposição genética, mas é também significativamente dependente de fatores relacionados com o estilo de vida como sejam o tabaco, diabetes com mau controlo metabólico, nutrição e *stress*. No entanto, o fator etiológico primário para o desenvolvimento de doença periodontal é a acumulação de placa bacteriana (PB) subjacente à margem gengival, onde há possibilidade de ocorrerem desequilíbrios com consequente resposta destrutiva inflamatória e imunológica por parte do hospedeiro. A gengivite e a periodontite são, então, um *continuum* da mesma doença inflamatória e apesar de nem em todos os pacientes que apresentam gengivite esta progredir para periodontite, a gestão da primeira é considerada uma forma de prevenção primária e secundária para o aparecimento da segunda (Chapple e cols., 2015).

Nos últimos 50 anos, o papel da invasão bacteriana na etiologia da doença periodontal tem sido alvo de ciclos de aceitação e rejeição. No entanto, desde as primeiras imagens de microscopia eletrónica, que mostravam a infiltração dos tecidos gengivais por espiroquetas, a crença da invasão bacteriana como importante mecanismo de início e progressão da doença periodontal veio a ganhar força. (Mendes e cols., 2015)

Algumas bactérias anaeróbias gram negativas como, por exemplo, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) são hoje em dia consideradas patógenos periodontais, sendo encontradas em grande número nos sulcos e bolsas de pacientes com periodontite crónica. No entanto, a evidência científica indica que estes microrganismos têm uma relação bem mais complexa com o hospedeiro do que meramente a de microrganismos patogénicos, uma vez que bactérias anaeróbias gram negativas estão também frequentemente presentes na cavidade oral de indivíduos considerados periodontalmente saudáveis. Assim sendo, as bactérias podem ser consideradas “mestres” da adaptação, sendo capazes de rapidamente partilhar ADN (ácido desoxirribonucleico) e sofrer alterações genéticas que levam a que sejam produzidas linhagens de bactérias virulentas com capacidade de desenvolver doença e

outras linhagens da mesma espécie que habitam com o hospedeiro de uma forma comensal (Tribble e cols., 2010).

No nicho subgengival, as células epiteliais representam uma interface favorável à colonização por microorganismos; desta forma, é a interação entre essas células e bactérias presentes no sulco gengival que contribui para o sucesso ou falha na colonização, bem como para a manutenção de saúde ou desenvolvimento de doença. No caso, por exemplo, da *P.gingivalis*, existe uma relação de coexistência com as células epiteliais gengivais do hospedeiro, em que ambas as partes respondem e se adaptam de forma a manter saúde periodontal (Tribble e cols., 2010).

No entanto, as técnicas de microscopia têm demonstrado a presença de bactérias como *P.gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) e *Treponema denticola* (*T. denticola*) não só nos sulcos, mas também no interior de células epiteliais gengivais, onde estão mais protegidas do sistema imunitário do hospedeiro. Torna-se evidente que a capacidade de invasão e persistência nas células do hospedeiro são fatores de extrema relevância uma vez que, na eventualidade do equilíbrio bactérias-hospedeiro ser quebrado, seja por um aumento na carga bacteriana, seja por uma resposta imunológica ineficaz, dá-se o desenvolvimento de doença periodontal (Tribble e cols., 2010).

Como foi dito anteriormente, a acumulação de placa bacteriana no nicho subgengival é um fator essencial ao início de um ciclo que, não intercetado, pode levar ao surgimento de doença. Mas de que forma ocorre esta transição? A constante presença de bactérias no sulco resulta numa inflamação crônica, com grandes proporções de células inflamatórias e estruturas vasculares, cuja função é a de proteger o hospedeiro e limitar a progressão da invasão bacteriana. Esta inflamação leva à acumulação de neutrófilos, que migram da corrente sanguínea até ao fluído crevicular, onde encontram a placa bacteriana. Não só estes neutrófilos migram eficientemente como também podem apresentar hiperatividade, libertando grandes quantidades de moléculas bactericidas - como radicais livres de oxigénio - mediadores inflamatórios - como citocinas - e proteínas que degradam a matriz bacteriana. Além de tudo isto, a resposta não específica de neutrófilos aos microorganismos que se encontram no sulco permite que bactérias com potencial patogénico proliferem e invadam os tecidos. A partir deste ponto, a proporção relativa de neutrófilos no infiltrado inflamatório diminui para um

estádio no qual células plasmáticas e linfócitos são dominantes. Estes fatores são considerados responsáveis por destruição tecidual e ativação osteoclástica, permitindo um ponto de partida para transição de gengivite para periodontite. Como foi dito, a libertação de citocinas - como sejam factor de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1, 11 e 17 (IL-1, IL-11, IL-17), prostaglandina E2 (PGE2) - e fatores de crescimento para os tecidos inflamados pode influenciar a diferenciação e função de osteoclastos, dando início a um processo irreversível de reabsorção óssea, acompanhado de recessão gengival (Nussbaum e cols., 2011).

A extensão e severidade do dano causado variam entre indivíduos e ao manter-se ao longo do tempo podem levar a perda de inserção. Estas variações na expressão da doença são resultantes da interação entre fatores genéticos do hospedeiro, fatores microbianos e ambiente; assim sendo, pensa-se que a modificação desses fatores possa reduzir a destruição tecidual (Kinane, 2005). No entanto, assim que a doença esteja estabelecida e que ocorra destruição tecidual, a recuperação dos tecidos perdidos torna-se não só uma possibilidade como também uma necessidade.

O periodonto é um órgão composto por tecido conjuntivo - protegido por epitélio - que além de dar suporte aos dentes permite a sua adesão ao osso dos maxilares, favorecendo a absorção e dissipação de forças durante a função. É constituído por quatro tipos de tecidos, dois mineralizados – osso e cimento – e dois fibrosos – ligamento periodontal (LP) e gengiva (lâmina própria). No entanto, o ligamento periodontal é, em vários aspetos, um tecido conjuntivo único. É altamente vascularizado e celular, tendo a capacidade de produzir três tipos distintos de células: células que expressam fenótipos de fibroblastos, osteoblastos e cementoblastos. As células do ligamento periodontal estão continuamente a modelar e a remodelar cimento e osso alveolar o que sugere que, em condições fisiológicas, apenas essas células tenham a capacidade de sintetizar esses mesmos tecidos (Melcher, 1985).

Assim, foi sugerido que a formação de tecidos como o cimento e osso só pode ocorrer se as células do ligamento periodontal forem capazes de colonizar as superfícies correspondentes ao defeito causado pela doença periodontal. Se o tipo errado de células colonizar os tecidos ocorrerá reparação, isto é, restauração da continuidade dos tecidos sem ter em conta a anatomia ou função. Por exemplo, se células epiteliais migrarem para uma zona da superfície radicular onde é requerida cementogénese (formação de cimento radicular), já não será possível que fibras de ligamento periodontal adiram a

essa região, formando-se epitélio longo de união em vez de cimento (Melcher, 1985); se células do tecido conjuntivo gengival povoarem a superfície radicular, adesão de tecido conjuntivo e reabsorção radicular poderão ocorrer. Se, por outro lado, células ósseas migrarem até obterem contacto com a superfície radicular, ocorrerão reabsorção radicular e anquilose (Wang e cols., 2012; Chen e cols., 2010). O anexo I apresenta uma tabela com os tecidos formados pelas células do LP e suas características.

Se se procura então alcançar a regeneração dos tecidos periodontais – restauração anatômica e funcional integral do periodonto, tal como existia antes do início e progressão da doença – é necessário que as células do ligamento periodontal sejam capazes de colonizar a superfície radicular correspondente, levando à criação do conceito de regeneração tecidual guiada. Esta baseia-se na utilização de membranas que permitam impedir as células de tecido conjuntivo e epitelial gengival de migrarem para a zona do defeito, desta forma permitindo às células com potencial regenerador intrínseco, derivadas do ligamento periodontal, migrarem e colonizarem esse mesmo local, estimulando a cicatrização por regeneração. (Wang e cols., 2012).

Sendo assim, o objetivo desta dissertação foi rever a literatura existente acerca da técnica de Regeneração Tecidual Guiada, de forma a poder tirar conclusões relativas à sua predictabilidade e aplicabilidade na prática clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

A pesquisa para a presente revisão de literatura fez-se através do acesso às bases de dados primárias – Medline, através do motor de busca Pubmed – e secundárias – Cochrane - no período compreendido entre Dezembro de 2014 e Junho de 2015, com os seguintes limites - artigos escritos em português, inglês e espanhol - e restrições: meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e ensaios clínicos controlados - com base no termo “Regeneração tecidual guiada”. Seguiu-se ainda uma pesquisa manual em fontes secundárias como a bibliografia de artigos previamente incluídos. As palavras-chave e associações utilizadas incluíram “regeneração tecidual guiada”, “cirurgia periodontal”, “doença periodontal” E “microbiologia”, “destruição periodontal” e “defeitos intraósseos”; “guided tissue regeneration”, “periodontal surgery”, “periodontal disease” AND “microbiology”, “periodontal distruction” e “intraosseous defects”

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos foram selecionados com base na leitura dos títulos e resumos e submetidos a uma leitura e análise minuciosa. Destes foram incluídos todos os que fizessem referência a dados relativos a microbiologia, desenvolvimento e consequências da doença periodontal; regeneração tecidual guiada, suas indicações e resultados; tipos de membrana utilizados em RTG; comparação entre RTG e cirurgia de retalho; comparação entre RTG e PDME.

Foram excluídos todos os artigos que não tivessem relevância para o tema e que não cumprissem os seguintes requisitos: estudos *in vivo*, em humanos e relacionados com utilização de técnicas de RTG. Excluíram-se ainda artigos referentes à aplicação de RTG associada à colocação de implantes.

TERAPIAS CANDIDATAS PARA TRATAMENTO DE DEFEITOS PERIODONTAIS

Nas últimas décadas, grande parte do armamentário disponível para os periodontologistas e médicos dentistas generalistas tem tido foco essencialmente a nível de prevenção do aparecimento de doença, atraso ou paragem da sua evolução, regeneração dos tecidos perdidos e manutenção dos resultados obtidos após tratamento (Chen e cols., 2010).

Com prioridade no estabelecimento de uma correta higiene oral, os tratamentos não cirúrgicos começaram por ser preconizados sendo que, apenas quando estes falham, há indicação para a aplicação de procedimentos cirúrgicos. Diversas técnicas têm, desta forma, sido utilizadas - desde curetagem subgengival, gengivectomia, retalho modificado de Widman e retalhos de espessura total ou parcial – existindo vários estudos em que são apresentadas as vantagens e desvantagens de cada uma (Wang e cols., 2001), como está representado nas tabelas do anexo II, apresentando valores de variações nos níveis de inserção e profundidade de sondagem para as técnicas de curetagem, cirurgia de retalho, retalho modificado de Widman e destartarização e alisamento radicular; no entanto, a abordagem ideal é ainda controversa, uma vez que existe evidência que indica que todas técnicas apresentam, geralmente, formação de inserção epitelial em vez de uma verdadeira regeneração da inserção periodontal (entre o dente e o osso envolvente) (Chen e cols., 2010).

A terapia periodontal tem então evoluído desde os tratamentos convencionais - que passam por destartarização e alisamento radicular - para incluir uma vasta gama de procedimentos de cirurgia plástica e regenerativa, entre eles a Regeneração Tecidual Guiada e uma grande quantidade de substâncias passíveis de serem implantadas no local do defeito (Chen e cols., 2010, Lin Z, 2015).

As técnicas que utilizam enxertos ósseos podem incluir enxerto ósseo autógeno, aloenxertos ósseos desmineralizados liofilizados, xenoenxertos animais e enxertos ósseos sintéticos. Estes procedimentos baseiam-se, tal como a RTG, no conceito de exclusão seletiva de células epiteliais do espaço a regenerar e de manutenção de espaço

para o coágulo sanguíneo, por forma a regenerar os tecidos periodontais. Além disso, estes enxertos ósseos poderão apresentar propriedades adicionais osteoindutoras e osteocondutoras (Esposito e cols., 2009).

A eficácia destes enxertos foi avaliada em duas revisões sistemáticas (Reynolds 2003; Trombelli 2002): em ambas foi demonstrada uma melhoria nos níveis de inserção clínica (NIC) após utilização de enxertos ósseos quando comparada com a cirurgia de retalho. No entanto, na revisão realizada por Trombelli em 2002, houve grande variabilidade de resultados consoante o tipo de enxerto ósseo utilizado. A revisão realizada por Reynolds concluiu, pelo contrário, que não haveria diferenças nos resultados clínicos, independentemente do tipo de enxerto utilizado. Assim, os resultados de ambas as revisões deverão ser avaliados cuidadosamente, uma vez que os critérios metodológicos não foram os mesmos (Esposito e cols., 2009).

Apesar de a utilização de enxertos ósseos ter vindo a ser investigada e proposta para a regeneração de defeitos periodontais, a sua eficácia mantém-se ainda incerta: 1 - a ciência da regeneração óssea está ainda em desenvolvimento, tendo as técnicas existentes algumas limitações; 2 - a formação de osso alveolar, longe de ideal, não corresponde a uma verdadeira regeneração do aparelho periodontal, composto por osso alveolar, LP e cemento; 3 - pela existência de desafios cirúrgicos, risco de infeção e dificuldades associadas a diversos tipos de materiais de enxerto. Estes motivos levam então a que os enxertos ósseos, apesar de utilizados, não constituam o tratamento padrão para este tipo de defeitos (Chen e cols., 2010).

Substâncias biológicas e biomiméticas têm também vindo a ser testadas para avaliar a sua capacidade regenerativa, como alternativa ou complemento à RTG na regeneração de defeitos de furca. O conceito de biomimética tem sido avaliado, testando o efeito de proteínas derivadas da matriz de esmalte (PDME), baseando-se no facto de este grupo de proteínas - essenciais na formação radicular no processo de odontogénese – reproduzir o desenvolvimento do aparelho de suporte do dente, durante a formação dentária; estas têm demonstrado, tanto *in vitro* como em estudos experimentais, a capacidade de atrair e aumentar a migração e proliferação de células mesenquimatosas indiferenciadas para formar cemento acelular, ligamento periodontal e osso alveolar. Quando as PDME foram testadas no tratamento de defeitos de furca, e comparados com a RTG + membrana reabsorvível, verificou-se que a primeira resultou numa

regeneração periodontal parcial, com formação de cimento acelular e nova inserção conjuntiva na porção apical da furca, enquanto que no grupo controle se verificou a formação de cimento reparador celular de fibras intrínsecas e extrínsecas. No entanto, ao fim de 4 meses, a formação de tecido ósseo e ligamento periodontal foi semelhante nos dois grupos (Sanz e cols., 2015).

Uma vez que defeitos de furca classe II e III são defeitos “não-contidos”, a utilização de substâncias biológicas apresenta uma limitação importante: como estas se apresentam com uma consistência líquida ou semelhante a gel, não existe o efeito de manutenção de espaço que nos é dado pelas membranas e, por isso, o potencial regenerador destes materiais poderá ser limitado. Por esta razão as PDME têm sido testadas clinicamente em combinação com diferentes materiais de enxerto ósseo (Sanz e cols., 2015). Pode concluir-se que existe evidência bastante variável no que diz respeito à eficácia da utilização de PDME (Emdogain®), pelo que é necessária a realização de uma revisão sistemática que, por um lado, determine se este é ou não um método eficaz e se há vantagens clínicas para a sua utilização face a outras técnicas (Esposito e cols., 2009).

Assim, nos dias de hoje, os objetivos do tratamento periodontal aproximam-se cada vez mais de uma reconstrução tridimensional previsível dos tecidos perdidos e, desta forma, quando considerando que técnica utilizar, é importante ter em mente a complexidade do defeito e as condições médicas específicas de cada paciente para que o método mais simples, direto, confiável e seguro seja escolhido (Chen e cols., 2010).

A REGENERAÇÃO TECIDULAR GUIADA

Os princípios da terapia periodontal são, não só a promoção da saúde do periodonto, como a prevenção de recidivas e restauração dos tecidos perdidos no curso da doença. A motivação do paciente e instrução em higiene oral, associados à eliminação de placa bacteriana e tártaro através de destartarização e alisamento radicular, constituem os princípios básicos para alcançar a saúde periodontal. No entanto, uma intervenção cirúrgica é muitas vezes necessária. Os objetivos desta são o acesso a bolsas profundas para adequada instrumentação, por forma a alcançar a eliminação ou redução de bolsas e a regeneração de tecidos perdidos (Laurell e cols., 1998).

A Regeneração Tecidular Guiada foi desenvolvida por Nyman na Escandinávia através de uma série de estudos, realizados durante os anos 1980, referentes à cicatrização de defeitos periodontais. O termo RTG foi implementado por Gottlow e cols. em 1986. Este método teria outrora sido conhecido como “repopulação celular seletiva” ou “regeneração tecidular controlada” (Greenstein e cols., 1993).

Estes estudos tinham como principal objetivo determinar se algum dos tecidos periodontais (tecido conjuntivo gengival, osso alveolar e ligamento periodontal) teria potencial de indução de formação de cemento e ligamento periodontal, para criação de nova inserção conjuntiva. Usando diversos modelos animais, puderam concluir que se os tecidos gengivais (tecido conjuntivo e epitélio) fossem excluídos da ferida periodontal durante os estádios iniciais de cicatrização, através da colocação de uma barreira física (como uma membrana) entre o defeito periodontal e o retalho, antes de suturar, a cicatrização ocorreria com a formação de nova inserção conjuntiva. Estas descobertas em animais foram, posteriormente, histologicamente confirmadas em humanos. O desenvolvimento da RTG significou, então, um grande avanço na terapia periodontal (Laurell e cols., 1998).

A regeneração dos tecidos periodontais - cemento, ligamento periodontal e osso alveolar - não é já então considerada como apenas uma possibilidade. No entanto, é ainda um processo bastante desafiante. A complexidade da inserção periodontal, em conjunto com uma superfície dentária avascular e uma flora bacteriana diversa, são dos maiores obstáculos à regeneração tecidular, tornando-a um processo extremamente

difícil e imprevisível. Para superar estes desafios, quatro condições básicas no processo de regeneração são requeridas: existência células específicas, criação de espaço, estabilização da ferida e obtenção de suprimento sanguíneo adequado. A regeneração tecidual guiada facilita a incorporação destes quatro requisitos, de forma a maximizar o processo regenerador (Wang e cols., 2012).

Apesar de tudo, têm vindo a ser feitos progressos significativos nos últimos 10/15 anos, principalmente no que diz respeito aos materiais utilizados. O conceito atual de RTG baseia-se, então, na combinação de uma membrana que permita, não só limitar espacialmente o defeito a regenerar, como a ancoragem das células apropriadas à regeneração dos tecidos desejados (Neel e cols., 2014).

MEMBRANAS – UMA PERSPECTIVA HISTÓRICA

As membranas não-reabsorvíveis de metilcelulose e acetato (Milipore®) foram utilizadas com sucesso no primeiro caso de RTG. No entanto, estas membranas eram bastante frágeis, apresentando tendência para se rasgarem, o que comprometia o seu uso clínico (Villar e cols., 2009). Foram então substituídas por um tipo de membrana feita de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) - Gore-Tex®- e diversos estudos clínicos têm sido publicados, demonstrando a sua eficácia: este foi o primeiro tipo de membrana proposta e disponível no mercado (Laurell e cols., 1998). Surgiram ainda outros tipos de membrana não reabsorvível como ePTFE reforçada com titânio, PTFE de alta densidade e ainda malha de titânio – estudos indicam que estas apresentam capacidade regenerativa superior face às membranas convencionais, essencialmente devido ao suporte mecânico atribuído pelo titânio contra as forças compressivas exercidas pelos tecidos moles suprajacentes (Sam e cols., 2014). Devido à sua configuração, este tipo de membranas permite não só excluir seletivamente a migração de células epiteliais e de tecido conjuntivo gengival, como integrar a margem óssea e de tecido conjuntivo do defeito periodontal. O material apresenta rigidez - que permite criação e manutenção de um espaço onde seja possível formar-se nova inserção - mas também é flexível o suficiente para permitir adequada adaptação ao defeito (Villar e cols., 2009). O facto de ser não-reabsorvível implica, no entanto, que tenha de ser removida numa segunda intervenção cirúrgica, que normalmente ocorre 4-6 semanas após a cirurgia inicial.

Além disso, a integração desta membrana de ePTFE está limitada à sua porção mais coronal, não sendo, por isso, totalmente previsível. Foram também reportadas recessão gengival e exposição da porção mais coronal da membrana (entre 50-80% dos casos) que, quando ocorre, facilita a colonização bacteriana que pode verificar-se, não só na região exposta, mas também na porção da membrana que se mantém submersa (Laurell e cols., 1998; Sanz e cols., 2000).

Uma segunda geração de membranas surge então para evitar a necessidade de um segundo tempo cirúrgico para sua remoção: membranas reabsorvíveis, que se dividem em duas categorias – naturais e sintéticas. As membranas reabsorvíveis naturais são feitas a partir de colagénio ou quitosano. Apesar de apresentarem resultados satisfatórios no que diz respeito à regeneração tecidular, diversas complicações como degradação precoce, invaginação de tecido epitelial e perda prematura de material têm sido reportadas. Há ainda quem refira o risco, embora reduzido, de agentes infecciosos provenientes de produtos animais serem transmitidos aos humanos (Sam G. e cols., 2014). Relativamente às membranas reabsorvíveis sintéticas, estas são feitas de poliésteres (por exemplo ácido poliglicólico – PGA - ácido poliláctico – PLA – e policaprolactona – PCL). Estes tipos de membranas são também amplamente utilizados; apesar de serem biocompatíveis, não são – por definição – inertes, uma vez que podem provocar alguma reação tecidular durante a sua degradação. Verifica-se também grande variabilidade e dificuldade no controlo da taxa de reabsorção deste tipo de membrana, que pode ser influenciada por fatores como o pH local e a composição da própria membrana (Sam e cols., 2014).

Em 1993, foi introduzida a primeira membrana reabsorvível – GUIDOR Bioresorbable Matrix Barrier®. Desta forma foi criada a oportunidade de realização de RTG num procedimento de um só tempo. A membrana, feita de uma mistura de polilactido e uma pequena quantidade de éster de ácido cítrico - de forma a tornar a membrana mais maleável - tem um desenho em forma de sanduiche, consistindo em duas camadas separadas por um espaço entre elas. A camada externa, que deve ser colocada em contacto com o retalho, apresenta perfurações retangulares de um tamanho que permita o crescimento de tecido conjuntivo do mesmo para o espaço entre as camadas, desta forma favorecendo uma integração previsível. No entanto, a função da membrana está maioritariamente relacionada com a camada interna semipermeável – esta apresenta perfurações de muito reduzidas dimensões, que permitem nutrir o retalho. Adicionalmente, mesmo quando existe exposição da membrana, haverá integração da

porção que se mantenha submersa. A composição desta membrana permite que mantenha a sua função durante cerca de 8 semanas antes de começar a ser reabsorvida, sendo que a sua eliminação completa demora entre 6-12 meses (Laurell e cols., 1998).

Hoje em dia, as membranas de colagénio são amplamente utilizadas por vários motivos: o colagénio é uma macromolécula extracelular existente no tecido conjuntivo periodontal que é fisiologicamente metabolizada pelo organismo humano; é um agente quimiotático para os fibroblastos e também um agente hemostático; é um fraco imunogénio e ainda um “guia” que favorece a migração celular (Greenstein e cols., 1993).

MEMBRANAS REABSORVÍVEIS VS NÃO-REABSORVÍVEIS

Em procedimentos de RTG, uma membrana é inserida por baixo do retalho: esta membrana funciona como barreira, separando a superfície radicular do epitélio e tecido conjuntivo gengival. A membrana cria um espaço em volta da raiz, permitindo que as células do ligamento periodontal formem novo aparelho de inserção e que as células do osso alveolar formem novo tecido ósseo (Wolff e cols., 2000).

As características ideais das membranas utilizadas no processo de RTG são: o material deverá ser biocompatível (não provocar resposta inflamatória no hospedeiro) e oclusivo (atuar como barreira que exclua tipos celulares indesejados); deverá criar e manter o espaço do defeito, permitindo o crescimento dos tecidos e deverá ser fácil de manusear. Deverá ainda ter um desenho que permita a sua integração entre o defeito e o retalho - esta deverá prevenir a formação de uma bolsa, na qual os microrganismos podem facilmente acumular-se, causando infeção e inflamação, podendo comprometer severamente o processo de regeneração (Laurell e cols., 1998 e Sam e cols., 2014).

Vários estudos têm sido realizados numa tentativa de determinar a eficácia de cada uma das membranas, bem como qual a melhor opção para utilização em RTG. No entanto, estudos que comparem diretamente os dois tipos de membrana, que apresentem *follow-ups* de longa duração e que tenham o mesmo protocolo são raros.

Por este motivo, em 2001, Eickholz e colaboradores decidiram realizar um estudo de follow-up 5 anos, comparando resultados clínicos e radiográficos da RTG após implantação de membranas não-reabsorvíveis e reabsorvíveis. Nove pacientes com idades compreendidas entre 34 e 58 anos fizeram parte do estudo. Foi avaliado radiograficamente o nível ósseo através de radiografias uniformizadas em dentes que apresentavam defeitos semelhantes. Foi ainda avaliado clinicamente o índice de placa (IPP) e índice gengival (IG), profundidades de sondagem (PS), níveis de inserção clínica e profundidade de sondagem horizontal. Cada paciente apresentava dois defeitos de furca classe II contra-laterais, em que um seria então tratado por RTG com utilização de membrana reabsorvível – grupo teste - e o outro com membrana não-reabsorvível - grupo controlo (e-PTFE). Relativamente ao ganho de inserção clínica, em ambos os grupos foi possível observá-la, 6 meses após a cirurgia. No entanto, ao fim de 5 anos, verificou-se que no grupo teste, 1/3 do ganho de inserção foi novamente perdido. Quanto à inserção horizontal, ganhos estatisticamente significativos foram observados, tanto ao final de 6 como de 60 meses. Não foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de membrana. Relativamente aos níveis ósseos, verificou-se um aumento de cerca de 1,1 mm no grupo teste e de 0,8 mm no grupo controlo. Ainda assim, também neste parâmetro não foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas (Eickholz e cols., 2001).

Em 2009, Parrish e colaboradores realizaram uma pesquisa com o objetivo de atualizar uma meta-análise realizada por Laurell em 1998, que incluía artigos relevantes sobre a RTG dos 20 anos precedentes (Parrish e cols., 2009). Com o objetivo de expandir o trabalho de Laurell, um dos objetivos desta revisão foi o de identificar as diferenças entre membranas reabsorvíveis e não-reabsorvíveis, no que diz respeito à regeneração de defeitos ósseos interproximais.

Os resultados obtidos por Parrish, descritos no anexo III indicam que os resultados da RTG, quando comparados com a cirurgia de retalho, levam a um maior ganho de inserção clínica (2,10 mm vs 1,81 mm), com ou sem material de enxerto e independentemente de utilizar membranas reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, sendo estes resultados consistentes com os que haviam sido obtidos por Laurell em 1998. No entanto, observaram ganhos de inserção para as membranas não-reabsorvíveis de cerca de 2,94 mm, superiores aos das membranas reabsorvíveis (de colagénio) – 2,53 mm, mas inferiores aos 4,2 mm obtidos por Laurell e seus colaboradores. Este último

resultado pode dever-se à inclusão no estudo de Laurell, em 1998, de 3 artigos que utilizavam uma membrana não-reabsorvível de ácido polilático, que não é atualmente comercializada (nestes 3 artigos obtiveram-se ganhos de inserção superiores a 4,0 mm) (Parrish, 2009).

Num estudo de Needleman e colaboradores, os resultados obtidos demonstraram também uma diferença estatisticamente significativa entre RTG e cirurgia de retalho (1,11 mm) tendo, no entanto, agrupado as membranas reabsorvíveis e não-reabsorvíveis na sua análise, não discriminando a utilização de uma e outra (Needleman I, 2002).

O que podemos concluir é uma marcada variabilidade entre estudos, o que nos leva a alcançar resultados variáveis. Esta variabilidade poderá ser contrabalançada em estudos futuros, tendo em consideração: defeitos o mais semelhantes possível entre si; pacientes saudáveis e não fumadores e uma uniformização da técnica, bem como do uso de antibióticos e tratamento periodontal prévio (Parrish, 2009).

INDICAÇÕES DA RTG

A RTG não é, por si só, uma forma de tratamento da doença periodontal, mas uma abordagem terapêutica para corrigir os defeitos criados no curso da mesma. Assim, a RTG poderá ser realizada em conjunto com uma abordagem cirúrgica de tratamento da doença, aquando a realização de retalho para acesso e instrumentação de bolsas mais profundas (Laurell e cols., 1998).

Os defeitos que poderão beneficiar da terapia de RTG são: recessões gengivais, lesões de furca classe II, defeitos intraósseos de 4 mm ou superiores e defeitos periodontais associados a terceiros molares impactados (Laurell e cols., 1998).

RECESSÃO GENGIVAL VESTIBULAR

Apesar de prevalentes, nem todas as recessões gengivais requerem tratamento. A manutenção deste tipo de defeitos, como consequência da doença periodontal, torna-se necessária quando estes são progressivos e levam a deformidades muco-gengivais,

problemas estéticos e dificuldades na manutenção de uma adequada higiene oral. A classificação de Miller categoriza as recessões gengivais em quatro classes: classe I, II, III e IV – baseando-se no nível da margem gengival e na quantidade de osso e tecidos moles de suporte ainda existentes (Wang e cols., 2012).

Esta classificação permite, não só ter a percepção do sucesso clínico expectável para procedimentos de recobrimento radicular, como também enfatiza a importância do suporte ósseo interproximal para assegurar o sucesso dos tratamentos. Assim, nos defeitos de classe I, as recessões não alcançam a linha muco-gengival e não existe perda de tecidos interproximais; nos defeitos classe II, a recessão estende-se até à linha muco-gengival, continuando sem se verificar perda de tecidos interproximais – tanto na primeira como na segunda, é possível alcançar um recobrimento radicular total. Por outro lado, nos defeitos de classe III e IV da classificação, a recessão ultrapassa a linha muco-gengival e vem acompanhada de perda de tecidos periodontais no espaço interproximal, culminando numa imprevisibilidade de recobrimento radicular passível de ser alcançado (Wang e cols., 2012).

A utilização da RTG em procedimentos de recobrimento radicular foi descrita pela primeira vez num estudo comparativo de Pini Prato em 1992 (Pini Prato e cols., 1992). A ideia inerente à utilização de membranas nestes procedimentos era a de estimular a proliferação de células do ligamento periodontal na superfície radicular, possibilitando a formação de novo osso e cemento e impedindo a migração apical de células epiteliais, que ocorreria numa taxa mais rápida do que quando comparada com a migração apical de células de origem mesenquimatosa. Apesar de a cicatrização através da formação de epitélio longo de união permitir a formação de uma barreira protetora contra processos inflamatórios locais, a recreação de um aparelho de inserção semelhante ao original através da utilização de RTG permite obter melhores resultados e uma maior estabilidade a longo prazo (Wang e cols., 2012).

Dados histológicos obtidos de estudos em humanos são limitados mas permitem verificar uma verdadeira regeneração tecidual, dessa forma suportando a utilização da RTG para reparação de recessões gengivais (Wang e cols., 2012).

DEFEITOS INTRAÓSSEOS

Os defeitos intraósseos apresentam uma grande variedade de morfologias e são normalmente descritos de acordo com o número de paredes ósseas que os circunscvem – 1, 2 ou 3 paredes. No entanto, esta terminologia tem a desvantagem de não considerar a quantidade remanescente de fibras de ligamento periodontal, sendo que são estas a fonte para a formação de novo aparelho de inserção. Desta forma, o defeito deverá também ser classificado de acordo com a exposição radicular e o rácio entre as fibras de ligamento periodontal remanescente e perdido na área a ser regenerada. Tem-se, assim, que o potencial para formação de novo aparelho de inserção é tanto mais elevado quanto maior for o rácio entre as fibras periodontais remanescentes e perdidas e quanto maior for o número de paredes remanescentes (com preenchimento ósseo após regeneração de, respetivamente, 39%, 82% e 95% em defeitos de 1, 2 e 3 paredes) (Sanz e cols., 2000; Laurell e cols., 1998).

a. Lesões de furca classe II

O sucesso da RTG nos defeitos de furca é fortemente influenciado pela morfologia do próprio defeito, sendo que vários aspetos são preditivos dos resultados clínicos após procedimentos: profundidade horizontal do defeito inferior a 4mm, distância entre o “topo” da lesão e a base do defeito inferior a 4 mm e distância entre “topo” da lesão e a crista óssea inferior a 2 mm (facilita a fixação da membrana numa posição que permita recobrimento total da membrana com o retalho) estão associados a resultados clínicos satisfatórios (Villar e cols., 2009; Sanz e cols., 2000). No entanto, foi demonstrado que uma maior profundidade do defeito e uma menor largura do mesmo levam a melhores resultados clínicos, talvez devido ao facto de, em casos de maior largura do defeito, a membrana não tenha suporte suficiente, levando ao seu colapso e comprometendo, dessa forma, a regeneração (Sanz e cols., 2000; Tonetti, 1993).

A regeneração periodontal tem sido tomada como opção terapêutica no tratamento de vários defeitos de furca, onde os defeitos classe II apresentam resultados bastante previsíveis (Reddy e cols., 2015).

O objetivo primário no tratamento de lesões de furca classe II é a obtenção de preenchimento horizontal do defeito, de forma a encerrá-lo totalmente – que é muito raro - ou pelo menos transformá-lo num defeito classe I, que poderá então ser mantido

através de medidas de higiene oral ditas normais. Resultados de vários estudos demonstram uma grande diversidade no que diz respeito ao tratamento deste tipo de defeitos, essencialmente devido às reduzidas amostras. No entanto, verifica-se claramente que a RTG apresenta melhores resultados do que outros métodos, como seja a cirurgia de retalho (Laurell e cols., 1998, Villar e cols., 2009).

b. Defeitos ósseos de 4 mm ou superiores

Verificou-se que defeitos com profundidades entre 3 a 5 mm têm maior capacidade de cura que defeitos de maior profundidade e ainda que defeitos com componente ósseo interno (com mínima reabsorção da crista óssea) têm maior capacidade de regeneração do que defeitos com reabsorção das cristas ósseas (que se tornam semelhantes a defeitos ósseos de 1 parede) (Laurell e cols., 1998).

O QUE INFLUENCIA OS RESULTADOS?

De forma a aumentar o sucesso da RTG, vários fatores relacionados com o paciente, com o tipo de defeito e com o procedimento cirúrgico deverão ser avaliados no período de planeamento do tratamento (Villar e cols., 2009).

FATORES RELACIONADOS COM O PACIENTE

a. Tabaco

Fumar afeta negativamente os resultados da RTG. Vários mecanismos contribuem para os efeitos do tabagismo na cicatrização de tecidos, nomeadamente a diminuição de fluxo vascular, alteração de função dos neutrófilos, diminuição da produção de IgG's e proliferação de linfócitos, comprometimento da função de fibroblastos e aumento da prevalência de microrganismos patogénicos periodontais. Além disto, a frequência e duração do hábito tabágico têm uma relação inversa com o ganho de inserção após RTG (Villar e cols., 2009; Sanz e cols., 2000).

b. Controlo de placa bacteriana

O controlo pós-operatório de placa bacteriana e a infeção persistente, avaliados pelas bolsas residuais e percentagem de localizações com hemorragia após sondagem, também afetam a resposta à RTG, além de que as membranas apresentam um risco aumentado de contaminação em indivíduos que apresentem múltiplos patógenos periodontais envolvidos no desenvolvimento da doença. Desta forma, os pacientes devem apenas receber tratamento de RTG após controlo da infeção através de métodos convencionais. Idealmente, o índice percentual de placa bacteriana (IPP) e o índice percentual de hemorragia (IPH) após sondagem, avaliados previamente ao início do procedimento cirúrgico, deverão ser iguais ou inferiores a 15%, por forma a serem alcançados resultados ótimos após tratamento (Villar e cols., 2009; Sanz e cols., 2000).

c. Diabetes, imunossupressão e *stress*

Apesar de existir escassa evidência que indique que diabetes, imunossupressão e *stress* comprometam a eficácia do tratamento de RTG, foi descrito que estas condições sistémicas poderão interferir e afetar negativamente os resultados clínicos do procedimento (Villar e cols., 2009; Sanz e cols., 2000).

FATORES RELACIONADOS COM O TIPO DE DEFEITO

As características de lesões de furca e de defeitos intraósseos – já abordados previamente - deverão ser tidas em conta antes de iniciar o tratamento de RTG. Para além destas, a presença de projeções e pérolas de esmalte interferem também com o procedimento, devendo ser removidas durante a intervenção cirúrgica. A espessura de tecido gengival envolvente à área do defeito deve também ser analisada, uma vez que uma espessura inferior a 1 mm está associada com uma prevalência e severidade aumentadas de deiscência do retalho que recobre as membranas na RTG. A mobilidade dentária pré-cirúrgica tem um efeito negativo nos resultados e deverá ser controlada através de aplicação de *splints* ou realização de ajustes oclusais (Villar e cols., 2009).

Previamente à realização do procedimento cirúrgico é também de grande importância a capacidade de desbridamento da superfície radicular, afetando a predictabilidade de todo o procedimento (Sanz e cols., 2000).

1. Desenho do retalho

Incisões intra-sulculares deverão ser realizadas estendendo-se pelo menos um dente mesialmente e um dente distalmente à zona do defeito: é de extrema importância a preservação dos tecidos moles interproximais, na medida em que estes são a chave para um recobrimento ótimo do defeito, bem como para o encerramento da ferida (Villar e cols., 2009).

As incisões de descarga deverão ser realizadas apenas em casos em que só assim seja possível um acesso adequado ao defeito ou para obtenção de recobrimento total da membrana com retalho muco-periósteo, uma vez que as incisões podem comprometer a vascularização do retalho. Além disto, as incisões deverão ainda, quando realizadas, ser de espessura total, não comprometer o suprimento sanguíneo e localizar-se o mais afastadas possível do local de colocação da membrana, para que as linhas de incisão não assentem diretamente por cima desta (Villar e cols., 2009; Sanz e cols., 2000).

2. Preparação da superfície radicular

Todos os tecidos moles e duros subgengivais encontrados na zona do defeito deverão ser removido por métodos de instrumentação mecânica (utilização de curetas, ultrassons – US - e instrumentos rotatórios) (Sanz e cols., 2000).

3. Seleção e colocação da membrana

Como já foi apresentado acima, o facto de a membrana utilizada ser reabsorvível ou não reabsorvível não afeta os resultados clínicos da regeneração, sendo que a escolha desta terá a ver com a preferência do operador e com a ponderação, em conjunto com o paciente, das vantagens e desvantagens de cada tipo de membrana (Sanz e cols., 2000).

Relativamente à colocação da membrana, esta deverá ser preparada de forma a que fique totalmente adaptada ao dente e que cubra toda a superfície do defeito

(estendendo-se aproximadamente 3 mm apicalmente à base do mesmo). Quando a membrana se encontra colocada, é importante que não existam dobras no material. Idealmente, a sua extremidade mais coronal deverá estar colocada 2 mm abaixo da junção amelo-cementária (JAC). Um dos fatores mais importantes para a eficácia do processo é a manutenção do espaço entre a superfície interna da membrana e a superfície radicular, o que muitas vezes é difícil devido à morfologia do defeito e à anatomia do dente (daí que seja sugerida a utilização de membranas reforçadas com titânio ou mesmo enxertos ósseos) (Sanz e cols., 2000; Sam e cols., 2014).

4. Encerramento do defeito

A aplicação de princípios de cirurgia minimamente invasiva baseados no manuseamento preciso e o menos traumático possível dos tecidos moles, nomeadamente do retalho que recobre a membrana, tem demonstrado uma grande melhoria nos resultados obtidos, quando comparado com situações em que tal não se verifica (Sanz e cols., 2014). Para maximizar o deslocamento do retalho o mais coronalmente possível, uma incisão horizontal no perióstio da sua base poderá ser realizada, com cuidado para não comprometer o fluxo sanguíneo e não o perfurar (Sanz e cols., 2000).

5. Cuidados pós-operatórios

É importante, para reduzir o risco de infeção e para assegurar uma ótima cicatrização, que o paciente seja instruído a escovar aquela região com uma escova macia e para realizar bochechos com clorhexidina (CHX) 0,2% durante 4-6 semanas. Durante este período, é também importante que haja visitas frequentes ao médico dentista para que a cicatrização e higienização da zona sejam monitorizadas (Sanz e cols., 2000).

Grande parte das complicações associadas a este procedimento estão relacionadas com uma técnica cirúrgica inadequada ou com fraca *compliance* do paciente nos cuidados pós-operatórios. No entanto, a exposição a membrana apresenta-se como a complicação mais comum – quando exposta, esta é imediatamente contaminada por bactérias, o que está associado a menores ganhos de inserção (Sanz e cols., 2000).

RESULTADOS

É sabido nos dias de hoje que as revisões sistemáticas representam a literatura existente com maior evidência relativa a intervenções na área da saúde. Como tal, é nelas que deve ser baseada a prática clínica também de um médico dentista, para que seja realizado o tratamento mais racional e independente de viés, tendo como objetivo a restauração da saúde oral dos doentes (Needleman e cols., 2005).

Com base numa revisão sistemática referente ao tema (Needleman e cols., 2005), alguns resultados a ter em conta para determinar a eficácia da RTG no tratamento de defeitos periodontais deverão ser:

1. Resultados primários
 - a. Perda dentária;
 - b. Alteração nos níveis de inserção (ganho ou perda);
 - c. Bem-estar e qualidade de vida do paciente.
2. Resultados secundários
 - a. Alteração nas profundidades de sondagem;
 - b. Alteração nos níveis de recessão gengival;
 - c. Alteração a nível ósseo e de tecidos duros:
 - i. Avaliada radiograficamente
 - ii. Avaliada por sondagem de tecidos duros
 - d. Recorrência da doença (% localizações com pelo menos 2 mm de perda de inserção 12 meses após tratamento);
 - e. Percentagem de localizações com profundidades de sondagem < 4 mm no final do estudo;
 - f. Estética (na opinião dos pacientes);
 - g. Resultados económicos.

Nesta revisão de literatura são focados os resultados que mais comumente aparecem referidos nos estudos incluídos, sendo eles: alteração nos níveis de inserção, alteração nas profundidades de sondagem, alteração do nível ósseo e de tecidos duros e ainda a ocorrência de recessão gengival.

Um estudo levado a cabo por Tonetti e colaboradores em 1993 teve como objetivo a identificação de variáveis que pudessem influenciar os resultados do processo regenerador e que, quando controladas, permitissem promover a aplicação e predictabilidade da RTG. Este autor observou 40 defeitos em 23 pacientes, avaliando a quantidade de tecido formado aquando a remoção da membrana (reabsorvível, 4-6 semanas após procedimento), o NIC e a formação óssea um ano após realização do procedimento. Obteve como resultados: às 4-6 semanas, formação de tecido de $7 \pm 2,2$ mm; ao fim de um ano: aumento de NIC de $5,6 \pm 2,6$ mm e formação óssea de $4,3 \pm 2,5$ mm. Através da realização de regressões, os autores conseguiram relacionar positivamente o aumento do nível de inserção com vários parâmetros: profundidade do defeito (ou seja, quanto mais profundo o defeito ósseo, maior o ganho de inserção); com a quantidade de tecido de granulação existente aquando da remoção da membrana (em casos de utilização de membranas não-reabsorvíveis); com a possibilidade de recobrir o defeito e, logo, o tecido neoformado com o retalho efetuado e ainda com a quantidade de tecido ósseo formado. Foi ainda possível relacionar inversamente o ganho de inserção com a profundidade horizontal do defeito e com o índice de placa do paciente (Tonetti e cols., 1993).

Em 1998, Laurell e colaboradores realizaram uma meta-análise em que foi comparada a técnica de cirurgia de retalho, com e sem enxerto ósseo, com a RTG. Os autores revelaram que a RTG apresenta os melhores resultados relativos ao ganho de inserção (NIC) e preenchimento ósseo do defeito. Além disto, a correlação entre a profundidade inicial do defeito e o ganho de inserção e formação óssea foi significativamente superior para a RTG do que para os outros tratamentos. Com esta meta-análise foi também possível concluir que a RTG é um método que permite obter uma significativa redução na profundidade de sondagem, sendo que esta é obtida maioritariamente devido ao ganho de inserção clínica e preenchimento ósseo e apenas numa pequena percentagem devido à recessão gengival. Não foi possível identificar vantagens na utilização de enxertos ósseos concomitantemente com as técnicas de cirurgia de retalho e RTG, quando comparado com as técnicas de cirurgia de retalho e RTG por si só. Todos os tratamentos apresentaram um defeito ósseo residual no final dos procedimentos, sendo que os mais superficiais foram obtidos pela RTG (aproximadamente 1,5 mm). Nos 16 estudos incluídos referentes a procedimentos de RTG por si só, verificou-se que em nenhum deles foi possível obter um ganho de inserção ou preenchimento ósseo da totalidade do defeito – este alcançou cerca de 70%

do defeito inicial, deixando um defeito remanescente de cerca de 1,4 mm. Dos 545 defeitos tratados por RTG (em média com profundidades de 5,8 mm), obtiveram-se os seguintes resultados: profundidade de sondagem reduzida de 8,5 mm para 3,4 mm; média de ganho de inserção de 4,2 mm e de preenchimento ósseo do defeito de 3,2 mm. Não foram identificadas diferenças significativas entre a utilização de membranas reabsorvíveis e não-reabsorvíveis (Laurell e cols., 1998).

Jepsen e seus colaboradores (2002) realizaram uma revisão sistemática da literatura na qual incluíram 16 RTC's com uma quantidade de defeitos a regenerar variável entre 7-40 em cada estudo, comparando as técnicas de RTG e cirurgia de retalho, tendo excluído todos os estudos em que o *follow-up* fosse inferior a 6 meses. Nos 16 estudos incluídos, verificou-se que alguns avaliavam os procedimentos em defeitos mandibulares, outros em defeitos maxilares e os restantes avaliavam defeitos em ambas as localizações; sendo assim, o autor optou por descrever também dessa forma os resultados (PS horizontal, PS vertical, NIC, encerramento da lesão de furca). Todos os resultados atribuíram uma vantagem clara para a técnica de RTG:

	P.S. HORIZONTAL	P.S. VERTICAL	NIC
MANDÍBULA	1,51 mm	1,16 mm	1,77 mm
MAXILA	1,05 mm	0,79 mm	0,82 mm
MANDIBULA E MAXILA	0,78 mm	0,62 mm	0,62 mm

Infelizmente, poucos estudos apresentaram resultados relativos ao encerramento do defeito de furca – este é um parâmetro que pode, eventualmente, dar-nos informação acerca da predictabilidade do procedimento, pois permite estabelecer condições anatómicas que facilitam o controlo de PB: no entanto, nos estudos que avaliaram este parâmetro, este variou entre 0-66% (Jepsen e cols., 2002).

Em 2005, Needleman realizou uma revisão sistemática em que incluiu 17 RCT'S e em que se propunha avaliar variações no NIC, PS, recessão gengival (RG) e formação óssea, comparando RTG (por si só e com enxerto ósseo) com cirurgia de retalho (controlo), tal como Jepsen (2002). Nos estudos em que foi avaliada a variação dos níveis de inserção, verificou-se que esta foi superior à cirurgia de retalho em 1,22 mm com a técnica de RTG por si só (16 estudos), e em 1,25 mm com RTG + enxerto ósseo (2 estudos) – com estes estudos e análises particulares, concluiu ainda que a frequência de manutenção – TPS – técnica cirúrgica de preservação da papila e o tipo de membrana utilizado não eram relevantes para a heterogeneidade de resultados; relativamente às variações nas PS, nos 11 estudos que compararam RTG por si só com

cirurgia de retalho, verificou-se novamente diferenças de 1,21 mm a favor da RTG, sendo que em 2 estudos em que a RTG tinha coadjuvante material de enxerto ósseo, a diferença foi de 1,24 mm. O mesmo se verificou para a RG, obtendo-se resultados de 9 estudos favorecendo a RTG por si só (0,26 mm), mas quando comparada com o uso concomitante de material de enxerto, os resultados favoreceram a cirurgia de retalho (-0,33 mm). O último parâmetro avaliado foi a formação óssea: num artigo a avaliação deste parâmetro foi realizada através de método radiográfico, verificando-se uma semelhança de 0,6 mm de formação óssea entre o grupo teste (RTG) e controle; no entanto, quando avaliado através de sondagem, em ambos os casos (sem e com material de enxerto), a vantagem recaiu, novamente, sobre a RTG: 1,39 mm e 3,37 mm, respetivamente (Needleman e cols., 2005).

Nos quatro artigos acima referidos (Tonetti e cols., 1993; Laurell e cols., 1998; Jepsen e cols., 2002 e Needleman e cols., 2005) é possível identificar algumas características comuns: em todos eles estão incluídos artigos de elevada evidência científica (RCT's) em que se compara os resultados clínicos da RTG com a cirurgia de retalho e em todos eles é avaliado o NIC como resultado dos procedimentos de regeneração - dando ideia da relevância deste parâmetro para tirar conclusões acerca da eficácia dos procedimentos. No entanto, verifica-se não só grande variabilidade nos parâmetros avaliados (desde PS, RG, encerramento de furca e preenchimento ósseo) como nos valores obtidos para cada um desses mesmos parâmetros.

Em 2010 surge uma revisão sistemática como atualização de outra previamente realizada em 2005, incluindo 13 estudos com o objetivo de avaliar a eficácia da utilização de PDME isolada e compará-la com a RTG nos seguintes parâmetros: perda dentária, NIC, PS, RG, nível ósseo desde a base do defeito, estética para o paciente e efeitos adversos. Estes dois últimos parâmetros são poucas vezes avaliados nos estudos relativos a este tema sendo, no entanto, de extrema importância, uma vez que retratam os resultados diretamente relacionados com o paciente (com a sua perspetiva do tratamento). Quando comparada com RTG (em cinco estudos), as PDME obtiveram resultados semelhantes na maioria dos parâmetros, apesar de ser superior relativamente a complicações pós-operatórias e recessão gengival (Esposito e cols., 2010). Pode dizer-se que as PDME têm potencial para melhorar os resultados clínicos de lesões decorrentes de doença periodontal de forma semelhante à RTG. No entanto, apresenta menos complicações pós-operatórias e menos recessão gengival, e é geralmente

considerada como mais simples de realizar. Os resultados são, no entanto, variáveis em ambas as técnicas (PDME e RTG), podendo ser ainda considerados como imprevisíveis (Esposito e cols., 2010).

Apesar de existir evidência que indique que a utilização de PDME apresenta vantagens relativas ao aumento de NIC (1,30 mm), redução de PS (0,92 mm) e aumento radiográfico do nível ósseo (1,04 mm) quando comparada com cirurgia de retalho, algumas meta-análises recentes (Esposito e cols., 2009; Koop e cols., 2012 e Trombelli e cols., 2008) demonstraram que, quando comparada a utilização de PDME com RTG, as vantagens clínicas não são claras (Lin Z e cols., 2015).

Assim, verifica-se que não existe ainda evidência suficiente que retrate a utilização de PDME como vantajosa face à RTG.

Uma revisão sistemática recente de Sculean (2015) identificou 9 estudos com follow-ups mínimos de 6 semanas, referentes à utilização de RTG no tratamento de defeitos intraósseos, em que foi feita uma avaliação histológica e histomorfométrica, - cujos resultados são apresentados no anexo IV - dos seguintes parâmetros: formação de osso, cimento e ligamento periodontal (em mm ou em % de raiz recoberta). Esta é a única revisão sistemática existente até à data, referente a este tema, em que é realizada uma avaliação histológica após tratamento, para determinar a sua eficácia. A avaliação histológica de RCT's tem grande relevância na literatura, pois apresenta um elevado nível de evidência; no entanto, não é frequentemente realizada uma vez que levanta questões éticas que se prendem com a biópsia de tecidos que, após tratamento, são considerados saudáveis (Sculean e cols., 2015).

Cinco dos nove estudos reportaram regeneração periodontal (Parodi e cols., 1997; Sculean e cols., Aug. 1999; Sculean e cols., Oct. 1999; Windisch e cols., 1999; Windisch e cols., 2002), um deles descreveu uma combinação de formação de epitélio longo de união e inserção conjuntiva e os três restantes relataram a formação de nova inserção conjuntiva apenas. Curiosamente, em todos os estudos em que membranas de colagénio foram utilizadas, foi verificada uma regeneração tecidular e nenhum remanescente da mesma foi encontrado ao fim de 5 meses da sua colocação. Em 75% da totalidade dos defeitos estudados foi conseguida uma regeneração parcial e em dois deles foi verificada uma regeneração total. A média de profundidade dos defeitos foi de 5,1 mm, com formação de cimento e osso de 2,6 mm e 1,7 mm, respetivamente. Os resultados desta revisão sistemática permitem ainda verificar que, na maioria dos casos,

a quantidade de cemento formado (em altura) é sempre igual (46 em 198 casos) ou superior (83 em 198 casos) à quantidade de osso formado (Sculean e cols., 2015). Concluiu-se ainda que a formação de um epitélio longo de união não ocorreu exclusivamente nos casos em que não foi utilizada RTG, o que suporta a ideia de que a formação de nova inserção tecidual pode não depender primariamente da exclusão física do tecido epitelial e que a estabilidade da ferida e a manutenção de espaço apropriado são de extrema importância no processo de regeneração. Este autor refere ainda, a par do que outros autores concluíram (Tonetti e cols., 1993), que a morfologia do defeito, nomeadamente a sua altura e largura, têm influência nos resultados da regeneração; no entanto, contrariamente ao encontrado por Laurell e cols., 1998 e Sanz e cols., 2000, conclui que o número de paredes do defeito não tem influência no prognóstico da regeneração (Sculean, 2015).

DISCUSSÃO

Há muitos anos se sabe que as células do LP são as únicas do complexo periodontal que possuem capacidade de regeneração, não só do próprio ligamento periodontal, como do cemento radicular e osso alveolar (Melcher, 1985). Desta forma é certo que apenas a colonização dos defeitos, decorrentes da destruição causada pela doença periodontal, por este tipo de células – excluindo qualquer outro tipo que não tenha potencial regenerador – permitem que os tecidos perdidos sejam substituídos por outros com a mesma anatomia e função – princípio da regeneração tecidual (Wang e cols., 2012; Chen e cols., 2010). Desta forma, foi desenvolvida a Regeneração Tecidual Guiada (Nyman, 1980), que se baseia na utilização de uma barreira física – membrana – para separar do defeito a regenerar os tecidos sem potencial regenerador (tecido epitelial e conjuntivo gengival).

Dois tipos de membranas têm sido utilizados até aos dias de hoje – reabsorvíveis e não-reabsorvíveis – com vantagens e desvantagens claras e previamente descritas, inerentes a cada uma. No entanto, são escassos os artigos que comparam diretamente os dois tipos de membrana, que estejam bem delineados e descritos: os artigos existentes apresentam amostras reduzidas, utilizam subtipos de membranas diferentes e muitas vezes comparam os dois tipos de membrana com a utilização concomitante de materiais de enxerto, não especificando quais os materiais utilizados. Apesar de tudo, os estudos

que existem na literatura, que comparam a utilização por si só dos dois tipos de membrana, permitem concluir que não existem diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à eficácia do procedimento (Eickholz e cols., 2001; Parrish e cols., 2009) levando a crer que a opção de utilizar um ou outro tipo partirá da experiência e preferência do clínico, após clarificação e discussão das vantagens e desvantagens de cada uma das abordagens com o paciente.

Sabe-se hoje que a RTG é um procedimento eficaz quando utilizado para corrigir recessões gengivais, lesões de furca classe II e defeitos intra-ósseos (Wang e cols., 2012; Tonetti e cols., 1993). Mas será o procedimento mais indicado? Existem muitos estudos que descrevem os resultados obtidos através da utilização desta técnica, sendo diversos os parâmetros avaliados: os mais comumente utilizados são as variações nos níveis de inserção clínica, profundidade de sondagem (vertical e horizontal) e preenchimento ósseo do defeito. No entanto, a avaliação exclusiva destes parâmetros fica muito aquém do que deve ser considerada uma análise minuciosa. Desta forma, outros resultados deveriam também ser avaliados:

- ✓ Resultados clínicos e radiográficos, nomeadamente a recessão gengival, perda dentária, recorrência da doença (% de localizações com pelo menos 2 mm de perda de inserção, 12 meses após tratamento), percentagem de localizações com profundidades de sondagem <4 mm no final do procedimento e encerramento de furca – este último dado poderá ser importante no estabelecimento da predictabilidade da técnica, uma vez que permite a obtenção de condições anatómicas que facilitam o controlo de PB, que é o fator etiológico da doença periodontal e que leva ao aparecimento e recidiva deste tipo de defeitos;
- ✓ Resultados diretamente relacionados com o paciente, como o bem-estar e qualidade de vida, o resultado estético obtido, resultados económicos e relação “custo-benefício” (Needleman e cols., 2005);
- ✓ Resultados histológicos – teoricamente, resultados histológicos provenientes de RCT’s relatam com maior significância os resultados obtidos; no entanto, além de ser difícil e dispendioso conduzir este tipo de estudos, levantam-se questões éticas com a necessidade de realizar uma biópsia em tecidos que se encontram saudáveis ou em período de regeneração e com o facto de ser atribuída ao paciente alguma forma de compensação, que pode ser interpretada como coerção (Sculean e cols., 2015).

Para além de uma análise minuciosa dos resultados obtidos, é também muito importante que uma revisão cuidada e atenta da literatura existente seja realizada, para que não tomemos por certos os resultados descritos já que, muitas vezes, os estudos não são desenhados da melhor forma, acarretando erros. Apesar de apenas artigos considerados de elevada evidência científica – RCT's, CCT's, revisões sistemáticas e meta-análises - terem sido incluídos na pesquisa para a redação deste trabalho, mesmo nestes foi possível identificar variáveis que devem ser tidas em conta na altura de retirar conclusões.

As falhas verificam-se antes ainda de olhar para o estudo propriamente dito. A maioria dos RCT's relativos a este tema não esclarece 4 parâmetros de elevada importância para a sensibilidade dos estudos, ou fá-lo de forma incorreta: aleatorização, ocultação de alocação, estudos duplamente cegos (a nível de examinador e operador) e especificação de desistências e perdas no período de *follow-up*, como descritos na tabela em anexo (anexo V). Na revisão sistemática de Jepsen (2002), que incluía 16 RCT's, em apenas 5 foi realizada uma aleatorização adequada, ocultação de alocação e inclusão de um examinador cego foram encontrados em apenas 1 estudo e em nenhum foi encontrada descrição ou referência a um operador cego.

Apesar de serem claras as vantagens e desvantagens inerentes à realização deste procedimento, existe uma grande variabilidade nos resultados: amostras muito pequenas e variáveis (estudos paralelos e *split-mouth*), grandes diferenças na morfologia dos defeitos a regenerar (muitas vezes os próprios defeitos estão fracamente descritos), utilização de diferentes materiais e procedimentos cirúrgicos (pouca descrição da técnica utilizada), diferentes métodos de avaliação e diferentes períodos de observação (Jepsen, 2002 e Needleman, 2005 referem a eventual influência da frequência de consultas de suporte periodontal nos resultados da regeneração).

Deve ter-se também em consideração fatores que se sabe que estão, já à partida, relacionados com o prognóstico do procedimento, como sejam o hábito tabágico, o controlo de placa bacteriana, o sistema imunitário do doente e a morfologia do defeito a regenerar [sabe-se que os defeitos altos e estreitos têm um potencial de regeneração superior ao dos defeitos baixos e largos (Tonetti, 1993); no entanto, há resultados divergentes no que diz respeito ao número de paredes remanescentes – Sculean (2015) relata que não têm relevância para os resultados, enquanto que Sanz (2000) atribui

capacidade de regeneração de 39%, 82% e 95% a defeitos de 1, 2 e 3 paredes, respetivamente].

Há ainda que referir a pouca evidência disponível que descreva a RTG por si só, sendo que normalmente os estudos comparam os seus resultados com outras técnicas, nomeadamente cirurgia de retalho, sendo possível concluir as vantagens da RTG; no entanto, devido à grande variabilidade entre esses estudos, não é possível tirar conclusões quantitativas relativamente ao ganho de inserção clínica, diminuição nas profundidades de sondagem e quantidade de tecido ósseo formado (Needleman, 2005).

CONCLUSÃO

A RTG é, nos dias de hoje, considerada uma técnica eficaz e previsível no que diz respeito ao tratamento de defeitos decorrentes da doença periodontal, pois permite uma regeneração dos tecidos perdidos, ao contrário das técnicas previamente utilizadas, permitindo apenas uma reparação dos mesmos.

Os estudos existentes até à data permitem identificar aumentos nos níveis de inserção clínica, tanto a nível vertical como horizontal, formação óssea e de cemento, bem como diminuição das profundidades de sondagem. No entanto, alguns problemas associados à utilização desta técnica são reportados, nomeadamente a exposição das membranas e sua contaminação, recessão gengival após procedimento, recidiva e não preenchimento da totalidade do defeito.

Apesar de serem claras as vantagens e desvantagens inerentes à realização deste procedimento, existe uma grande variabilidade nos resultados obtidos, que é demonstrada na literatura existente: através da análise de artigos com elevada evidência científica – meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e ensaios clínicos controlados – verifica-se que a grande maioria apresenta introdução de viés e grande heterogeneidade (tanto intra como inter-estudos), nomeadamente a nível da morfologia dos defeitos a comparar, tipos de membrana utilizados, fatores de risco e fatores predisponentes e condição sistémica dos doentes; além disto, existem poucos estudos com *follow-ups* consideráveis (apenas um estudo com *follow-up* de 5 anos), que avaliem a recorrência do defeito (% de localizações com diminuição do NIC superior a 2 mm após 12 meses), a frequência das consultas de suporte periodontal e controlo de placa pelo doente, o resultado estético final e que façam a avaliação do custo/benefício do procedimento. Esta heterogeneidade leva a que um cuidado adicional deva ser tomado na exposição de conclusões.

Assim, torna-se relevante a realização de um estudo aleatorizado (bem aleatorizado e descrito), duplamente cego (a nível de examinador e operador), com ocultação de alocação, que tenha uma amostra considerável e *follow-up* adequado, com condições semelhantes dos pacientes (locais e sistémicas), semelhança dos defeitos a regenerar, utilização do mesmo tipo de membrana, uniformização da técnica, consultas frequentes de TPS e que avaliem os mesmos parâmetros, para que seja possível realizar uma exposição assertiva relativamente à eficácia da Regeneração Tecidual Guiada.

BIBLIOGRAFIA

Chapple ILC, Van der Weijden F, Dorfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos , Louropoulou A, Machtei E, Donos N, Greenwell H, Van Winkelhoff AJ, Eren Kuru B, Arweiler N, Teughels W, Aimetti M, Molina A, Montero E, Graziani F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015; 42.

Chen FM, Jin Y. Periodontal Tissue Engineering and Regeneration: Current Approaches and Expanding Opportunities. *Tissue Engineering: Part B Volume 16*, Number 2, 2010

Eickholz P, Kim T-S, Holle R, Hausmann E. Long-term results of guided tissue regeneration-therapy with nonresorbable and bioabsorbable barriers. I. Class II furcations. *J Periodontol* 2001;72:35-42.

Eickholz P, Pretzl R, Holle R, Kim TS. Long-Term Results of Guided Tissue Regeneration Therapy With Non-Resorbable and Bioabsorbable Barriers. III. Class II Furcations After 10 Years. *J Periodontol*, January 2006

Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4

Greenstein G, Caton J.G. Biodegradable barriers and guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000, Vol. 1. 1993

Jepsen S, Eberhard J, Herrera D, Needleman I. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl. 3): 103–116

Kalpidis C, Ruben M. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: a literature review. *J Periodontol* 73, 1360-1376. 2002

Kao R. T, Nares S, Reynolds M. A. Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, February 2015.

Kinane D. F, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Group B consensus report of the fifth European workshop in periodontology. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 130–131

Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: A systematic review. *J Periodontol* 2012;83:707-720

Laurel L, Gottlow J. Guided tissue regeneration update. *International Dental Journal* (1998) 48, 386-398

Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* 69, 303-313. 1998

Lin Z, Rios H.F, Cochran D.L. Emerging Regenerative Approaches for Periodontal Reconstruction: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, February 2015

Melcher A. H. Cells of periodontium: their role in the healing of wounds. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (1985) vol. 67

Mendes L, Azevedo N, Felino A, Pinto M.G. Relationship between invasion of the periodontium by periodontal pathogens and periodontal disease: a systematic review

Needleman I, Tucker R, Gierdys-Leeper E, Worthington H. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects. *J Periodontal Res* 37, 380-388. 2002

Needleman I, Tucker R, Gierdys-Leeper E, Worthington H. Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects – a Cochrane Systematic Review. *Periodontology* 2000, Vol. 37, 2005, 106–123

Neel E.A.A, Chrzanowski W, Salih V.M, Kim H-W, Knowles J.C. Tissue engineering in Dentistry. *Journal of Dentistry* 42 (2014), 915-928.

Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? Gabriel Nussbaum and Lior Shapira. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): 49–59

Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F, Pingitore R, Brunel G. Guided tissue regeneration employing a collagen membrane in a human periodontal bone defect: a histologic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997; 17: 282–291.

Parrish L.C, Miyamoto T, Fong N, Mattson J.S, Cerutis D.R. Non-bioabsorbable vs. bioabsorbable membrane: assessment of their clinical efficacy in guided tissue regeneration technique. A systematic review. *Journal of Oral Science*, Vol 51. No.3, 383-400, 2009

Pini Prato G, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol* 1992; 63: 919–928

Reddy M.S, Aichelmann-Reidy M.E, Avila-Ortiz G, Klokkevold P.R, Murphy K.G, Rosen P.S, Schallhorn R.G, Sculean A, and Wang HL. Periodontal Regeneration – Furcation Defects: A Consensus Report From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, February 2015

Reynolds 2003 Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Annals of Periodontology* 2003;8(1):227–65.

Sam G, Pillai B.R.M. Evolution of Barrier Membranes in Periodontal Regeneration-“Are the third Generation Membranes really here?”. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Dec, Vol-8(12)

Sanz, M. & Giovannoli, J. L. (2000) Focus on furcation defects: guided tissue regeneration. Periodontology 2000 (22), 169–189.

Sanz M, Jepsen K, Eickholz P, Jepsen S. Clinical concepts for regenerative therapy in furcations. Periodontology 2000, Vol. 68, 2015, 308–332

Sculean A, Donos N, Chiantella GC, Windisch P, Reich E, Brex M. GTR with bioresorbable membranes in the treatment of intrabony defects: a clinical and histologic study. Int J Periodontics Restorative Dent 1999; 19: 501–509.

Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, Karring T. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. J Periodontal Res 1999; 34: 310–322.

Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal Regeneration of Human Intrabony Defects. IV. Determinants of Healing Response. J Periodontol 1993; 64:934-940.

Tribble G.D, Lamont R.J. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. Periodontol 2000. 2010 February; 52(1): 68–83.

Trombelli L, Heitz-Mayfield LJ, Needleman I, Moles D, Scabbia A. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. Journal of Clinical Periodontology 2002;29 Suppl 3:117–35.

Trombelli, L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? Periodontol 2000 37, 88, 2005.

Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. J Clin Periodontol 2008; 35(Suppl. 8):117-135

Villar C.C, Cochran D.L. Regeneration of Periodontal Tissues: Guided Tissue Regeneration. Dent Clin N Am 54 (2010) 73–92

Wang, H.L, Greenwell, H. Surgical periodontal therapy. Periodontol 2000 25, 89, 2001.

Wang H.L, Modarressi M, Fu Jia-Hui. Utilizing collagen membranes for guided tissue regeneration-based root coverage. Periodontology 2000, Vol. 59, 2012, 140–157. 2012

Windisch P, Sculean A, Gera I. GTR with three different types of membranes in the treatment of intrabony periodontal defects: three-year results in sixty consecutive cases. J Long Term Eff Med Implants 1999; 9: 235–246.

Windisch P, Sculean A, Klein F, T_oth V, Gera I, Reich E, Eickholz P. Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided

tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. J Periodontol 2002; 73: 409–417.

Wolff L.F, Mullally B. New clinical materials and techniques in guided tissue regeneration. International Dental Journal (2000) 50, 235-244

ANEXOS

ANEXO I - Adaptado de Chen e cols., 2010 - Diferentes padrões de cura/regeneração periodontal

	PADRÃO	CARACTERÍSTICAS
REPARAÇÃO	Epitélio longo de união	Cura por formação de inserção epitelial ao longo da superfície radicular instrumentada, criada pelos queratinócitos que migram para a bolsa através do fluido crevicular.
	Tecido conjuntivo	Cura por deposição de fibras de colagénio orientadas paralela ou perpendicularmente à superfície radicular instrumentada, previamente exposta a doença periodontal ou com perda da inserção.
	Tecido ósseo	Cura por formação de tecido ósseo ou semelhante, sem regeneração de ligamento periodontal e/ou cimento acelular de fibras extrínsecas.
REGENERAÇÃO	Tecidos periodontais	Cura do defeito periodontal por regeneração de cimento, ligamento periodontal funcionalmente orientado, osso alveolar e gengiva.

ANEXO II – Adaptado de Wang e cols., 2001 – Comparação das variações médias no nível de inserção e profundidade de sondagem em estudos de longa duração de tratamento periodontal cirúrgico.

ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE INSERÇÃO

AUTOR	N	ANOS	CURETAGEM	C.R	R.M.W	U.S E A.R.
RAMFJORD E COLS.	32	3	0,20	0,10		
RAMFJORD E COLS.	12-58	6	-0,52	-0,73		
RAMFJORD E COLS.	21-59	5	0,04	-0,18	0,20	
HILL E COLS.	90	2	0,03	-0,31	-0,16	-0,04
LINDHE E COLS.	15	2			0,30	0,00
PHILSTROM E COLS.	10-17	4			0,20	0,41
PHILSTROM E COLS.	10-17	6,5			0,33	0,83
ISIDOR E COLS.	16	5		0,30	0,60	0,90
BECKER E COLS.	16	1		0,05	-0,07	0,28
KALDAHL E COLS.	82	2		0,45	0,70	0,79
MÉDIA		3,65	-0,06	-0,05	0,26	0,45

ALTERAÇÕES NAS PROFUNDIDADES DE SONDAGEM

AUTOR	N	ANOS	CURETAGEM	C.R	R.M.W	U.S E A.R.
RAMFJORD E COLS.	32	3	0,50	0,80		
RAMFJORD E COLS.	12-58	6	0,71	1,97		
RAMFJORD E COLS.	21-59	5	1,26	1,77	1,89	
HILL E COLS.	90	2	1,50	1,73	1,61	1,32
LINDHE E COLS.	15	2			1,70	1,30
PHILSTROM E COLS.	10-17	4			0,91	0,59
PHILSTROM E COLS.	10-17	6,5			1,17	0,83
ISIDOR E COLS.	16	5		3,30	2,90	3,20
Becker e cols.	16	1		1,60	1,39	0,79
Kaldahl	82	2		1,84	1,48	1,27
Média		3,65	0,99	1,77	1,63	1,33

Legenda: C.R. – cirurgia de retalho; R.M.W – retalho modificado de widman; U.S – ultrassons/destartarização; A.R. – alisamento radicular

ANEXO III – Adaptado de Parrish, 2009

Regeneração Tecidual Guiada utilizando membranas não-reabsorvíveis sem material de enxerto

AUTOR, ANO	BARREIRA	N DEFEITOS	P.S INICIAL	P.S RESIDUAL	PROFUNDIDADE DO DEFEITO	GANHO DE INSERÇÃO	FORMAÇÃO ÓSSEA
CAFFESEE E COLS. 1997	ePTFE	6	7.4 ±1.5	3.7	NR	3.0 ± 1.2	NR
CORTELLINI E COLS. 1995	ePTFE titanium	15	8.4 ±2.5	2.1±0.5	5.5±2.9	Inicial 9.9 ± 3.2 Final 4.7 ± 1.8 =5.2	NR
CORTELLINI E COLS. 1995	ePTFE	15	8.2 ±2.3	2.7±1.0	5.8 ± 2.7	Inicial 10.3 ± 2.4 Final 6.3 ± 1.9 =4.0	NR
CORTELLINI E COLS. 1996	ePTFE	12	8.8 ±1.3	2.9±0.9	7.0 ± 1.5	Inicial 10.8 ± 1.8 Final 5.6 ± 1.6 =5.2	NR
GOULDIN E COLS. 1996	ePTFE	25	7.2±1.3	3.5±1.3	8.5 ± 2.5	2.2 ± 1.4	2.2 ± 1.5
GUILLEMIN E COLS. 1993	ePTFE	15	7.1±2.1	4.7±1.9	7.0 ± 2.7	2.8 ± 0.9	1.9 ± 1.7
KILIC E COLS. 1997	ePTFE	10	8.90±2.44	3.07±1.37	NR	3.72 ± 1.96	1.6 ± 1.66
KIM E COLS. 1998	ePTFE	8	7.9±1.6	3.7±1.0	3.7 ± 1.3	2.6 ± 1.4	NR
PAOLANTONIO E COLS. 1998	ePTFE	22	7.9±1.5	2.8±0.5	5.5 ± 1.4	4.0 ± 1.5	4.2 ± 0.6
SILVESTRI E COLS 2003	ePTFE	49 3 wall	8.1±1.9	NR	6.1 ± 1.7	4.3 ± 1.9	
TONETTI E COLS. 1996	ePTFE titânio com preservação da papilla	Assume-se 15	8.4±2.5	Redução PS 6.3±2.5	NR	5.3 ± 2.2	“espaço disponível” 9.4 ± 3
TONETTI E COLS. 1996	ePTFE coronal à crista	Assume-se 15	8.2±2.3	Redução PS 5.5±2.6	NR	4.1 ± 1.9	“espaço disponível” 7.9 ± 2.5

TONETTI E COLS. 2002	alveolar ePTFE	83 EDTA 1,2,3 paredes	7.7±1.5	NR	5.4 ± 2.0	2.5 ± 1.5	NR
YOSHINARI E COLS. 2001	ePTFE	20	6.0±2.5	Redução PS 3.8±0.5	NR	2.0 ± 0.5	NR
YOSHINARI E COLS. 2001	ePTFE +2% minociclina	20	5.3±2.5	Redução PS 3.5±0.4	NR	3.0 ± 0.3	NR
ZUCCHELLI E COLS. 1999	ePTFE titânio + metronidazole tópico	26	9.1±1.4	Redução PS 6.7±1.2	NR	4.8 ± 1.2	NR
ZUCCHELLI E COLS. 1999	ePTFE titênio + amoxicilina sistêmica	30	8.9±1.8	Redução PS 6.5±1.6	NR	5.3 ± 1.7	NR

Legenda: ePTFE = politetrafluoroetileno expandido; EDTA- ácido etilenodiaminotetracético; P.S- profundidade de sondagem

Tonetti e cols. Não especifica o número de defeitos em cada subgrupo; relata apenas que são 45 pacientes, cada um com um defeito, e que a população foi dividida em 3 grupos. NR = não reportado

Medições feitas em mm; média ± desvio padrão

Regeneração Tecidular Guiada utilizando membranas não-reabsorvíveis sem material de enxerto

AUTOR, ANO	BARREIRA	N DEFEITOS	P.S INICIAL	P.S RESIDUAL	PROFUNDIDADE DO DEFEITO	GANHO DE INSERÇÃO	FORMAÇÃO ÓSSEA
CHEN E COLS. 1995	Colagénio	8	7,4 ± 0,4	4,2 ± 0,4	NR	2,0 ± 0,4	NR
MATTSON E COLS. 1995	Colagénio parte I	13	7,79 ± 1,59	3,56 ± 0,64	NR	2,50 ± 1,44	NR
	Colagénio parte II	9	7,16 ± 0,93	4,04 ± 1,11	NR	2,37 ± 2,10	3,21 ± 1,15
MATTSON E COLS, 1999	Colagénio	23	6,18 ± 0,89	2,97 ± 1,72	NR	2,58 ± 1,90	2,15 ± 1,99

Legenda: P.S- profundidade de sondagem; NR- não registado

ANEXO IV – Retirado de Sculean 2015 – Resultados histológicos e histomorfométricos
de defeitos periodontais tratados através de Regeneração Tecidual Guiada

Resultados histológicos

STUDY: AUTHORS (YEAR)	NO. OF PATIENTS NO. OF DEFECTS	DEFECT TYPE DEFECT DEPTH	HEALING TIME GRAFT TYPE	HEALING TYPE	HISTOLOGICAL RESULTS
FEINGOLD E COLS. (1977)	4 14	1-2 walls Shallow broad craters	12-28 weeks Scleral barrier	Connective tissue attachment	No notches were placed. Findings included new cementum at tooth nicks, dense connective tissue formation, no evidence of epithelial downgrowth or osteogenesis and complete repair
NYMAN E COLS. (1982)	1 1	1-3 walls 2 mm	3 months Teflon barrier	Connective tissue attachment	Notch at the level of alveolar crest was placed. New cementum and new inserting fibers, but no coronal bone overgrowth, were noticed. Complete defect resolution was reported
GOTTLOW E COLS. (1986)	2 2	Extensive periodontal destruction	3 months Teflon barrier	Connective tissue attachment	Root-planned surface served as reference mark. New cementum and new fiber attachment were noticed. No bone regrowth was reported
STAHL E COLS.. (1990)	2 2	1- 2 walls 4,5 – 5 mm	14 – 30 weeks Teflon barrier	Long junctional epithelium Connective tissue attachment	Two notches at gingival margin and at the most apical extent of calculus were placed. Defect resolution was achieved by the combination of long junctional epithelium and new attachment apically
PARODI E COLS. (1997)	1 1	Circumferential 3,5 mm	5 months Collagen barrier	Regeneration	Two notches at gingival margin and at the level of the alveolar crest were placed. New cellular cementum, new periodontal ligament fibers perpendicular to tooth and bone formation were reported. No collagen traces were observed. Complete defect resolution was seen
SCULEAN E COLS. (1999)	2 2	Circumferential	6 months Collagen barrier	Regeneration	Two notches at the level of the alveolar crest and at the bottom of the defect were placed. New cellular cementum, new periodontal ligament fibers perpendicular to tooth and bone formation were reported
SCULEAN E COLS.	7 7	Advanced regular defects	6 months Collagen barrier	Regeneration	Two notches at the level of the alveolar crest and at the most apical extent of

(1999)						calculus of the bottom of the defect were paced. New cellular cementum, new periodontal ligament fibers perpendicular to tooth and bone formation were reported
WINDISCH ET AL. (1999) (105)	1 1	Advanced regular defects	6 months Collagen barrier	Regeneration		Notch at the bottom of the defect was placed. New cellular cementum, new periodontal ligament fibers and osteogenesis were reported
WINDISCH ET AL. (2002) (106)	4 4	1- 3 walls 3 - 7 mm	6 months Collagen barrier	Regeneration		Two notches at the level of the alveolar crest and at the most apical extent of calculus of the bottom of the defect were paced. New cellular cementum, new periodontal ligament fibers perpendicular to tooth and bone formation were reported

Resultados histomorfométricos

STUDY	TOOTH NOTATION	DEFECT DEPTH (MM)	OSSEOUS WALLS	COLLAGEN FIBERS ON TOOTH SURFACE	NEW CEMENTUM	NEW BONE (MM)	JUNCTIONAL EPITHELIUM (MM)	HEALING TYPE
NYMAN E COLS. (1982)	32 distal	2	1-3	7	7	2	-	Connective tissue attachment
GOTTLOW E COLS. (1982)	24	9-11	Circumferential	4.3	4.3	0	-	Connective tissue attachment
	48	9	Circumferential	3.2	3.2	0	-	Connective tissue attachment
STAHL E COLS. (1990)	34 distal	5.1	2	1.1	1.1	0	1.9	Long junctional epithelium, connective tissue attachment
	23 distal	3.4	1	0	0	0	2	Long junctional epithelium
PARODI E COLS. (1997)	27 mesial	3.5	Circumferential	3.8	3.8	3.5	-	Regeneration
SCULEAN E COLS. (1999)	35	5	2	2.4	2.4	2.3	-	Regeneration

	46 distal	-	1-3	3.1	3.1	3.0	-	Regeneration
SCULEAN E COLS. (1999)	36	4	2	-	3.6	2.9	-	Regeneration
	35	-	-	-	0.6	0.2	-	Regeneration
	47	-	-	-	2.8	2.6	-	Regeneration
	46	3	2	-	1.7	1.2	-	Regeneration
	46	-	-	-	3.1	2.8	-	Regeneration
	25	8	1	-	2.5	2.4	-	Regeneration
	35	-	-	-	2.4	2.3	-	Regeneration
WINDISCH ET AL. (1999) (105)	25	-	-	-	2.9	2.5	-	Regeneration
WINDISCH ET AL. (2002) (106)	26	3	1	-	0.3	0.1	-	Regeneration
	12	3	2	-	1.5	1.0	-	Regeneration
	47	7	3	-	3.5	3.0	-	Regeneration
	35	6	3	-	2.8	2.5	-	Regeneration
MEAN (IN MM)	-	5.1+/- 2.5	-	3.1+/- 2.1	2.6+/-1.6	1.7+/-1.3	-	Regeneration

ANEXO V - adaptado de Needleman e cols., 2005 - Critérios para avaliação metodológica de estudos

CRITÉRIOS	CHAVE
ALEATORIZAÇÃO	Uma aleatorização corretamente efetuada inclui um dos seguintes métodos: aleatorização gerada por computador ou uma tabela com números aleatórios, entre outros.
OCULTAR ALOCAÇÃO	Um ocultamento de alocação adequado inclui uma aleatorização central ou envelopes opacos e selados, sequencialmente numerados
EXAMINADOR CEGO	Se a pessoa que avalia os resultados do estudo não se encontra a par do tratamento que o paciente recebeu.
OPERADOR CEGO	Se a preparação do defeito for realizada previamente ao conhecimento por parte do operador do tratamento que foi atribuído ao paciente. Para casos de <i>split-mouth</i> ambos os locais do grupo teste e controlo teriam de ser preparados previamente.
GESTÃO DE DESISTÊNCIAS E PERDAS	Clara descrição das perdas e pacientes que não completaram o período de <i>follow-up</i> .